FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

387

ANNÉE 1963 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Colette, Louise ALLIAUME-PAILLARD

Née le 18 Février 1933 à PARIS (17e)

Présentée et soutenue publiquement le 1963

ÉTUDE DE LA RÉSISTANCE D'EMBLÉE DES BACILLES DE KOCH AUX BACTERIOSTATIQUES (346 CAS)

Président : M. BARIETY (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir Delavigne

PARIS-VIe

1963

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1963 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Colette, Louise ALLIAUME-PAILLARD

Née le 18 Février 1933 à PARIS (17°)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

ETUDE DE LA RESISTANCE D'EMBLEE DES BACILLES DE KOCH AUX BACTERIOSTATIQUES

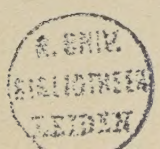
(346 CAS)

-:-

Président : Monsieur M. BARIETY (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1963



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD (H), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAVIER (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONOD (R), MOUQUIN (M), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS,(D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L), VERNE (J)

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR ..... CORDIER (G)
2e ASSESSEUR ..... CASTAIGNE

I - PROFESSEURS

I°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F) / SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	N ....
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (Bactér. et vir.)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	N....
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

	MM.
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générale	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L) BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	DOGNON (A) DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie médicale	DESGREZ (P) POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Melle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)		N...
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
	Cochin	LEGER (L)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	Pitié	CORDIER (C)
	Saint-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		F. de GAUDART d'ALLAINE

		MM.
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)		MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux	(Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
	(Boucicaut	LENEGRE (J)
	(Broussais	SOULIE (P)
	(Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médicales	(Cochin	BROUET (G)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	(Lariboisière	SEZE (S.de)
	(Pitié	DREYFUS (G)
	(Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R)
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M)
	(Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G)

	MM.
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicale	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (M)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H) LHERMITTE (F) PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCE-AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C) COUINAUD (C) GILLOT (C) OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLA pr.s. ch. ABELANET (R) BUSSER (F)

	MM.
Anatomie pathologique	CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch)m.conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G)
Bactériologie	BARBIER (P) CHRISTOL (D) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	BAULIEU(Et.)m.conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) DREYFUS (J.Cl.) GONNARD (P) KRUH (J) JEROME (H)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F)
Carcinologie	BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J) DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Hématologie	BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G)
Histologie	COUJARD (R)pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie	BESANÇON (F) CORNET (A)
Hygiène	BOYER (J)pr.s.ch. BLANCHER (G) CORRE-HURST (Mme L) SAPIN-JALOUSTRE (H)
Maladies infectieuses	BASTIN (R) DUPONT (V)

	MM.
Médecine légale	FOURNIER (E)
	GUENIOT (M)
	HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B)
Obstétrique	GRANJON (A)
	HERVET (E)
	Le LORIER (G)
	LEVY (J)
	MORIN (P)
	MUSSET (R)
	ROBEY (M)
	SENEZE (J)
	SUREAU (C)
	THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	BREGEAT (P)
	DUBOIS (A)
	SARAUX (H)
Orthopédie	JUDET (R)
	MEARY (R)
	POSTEL (M)
	RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
	PIALOUX (P)
Parasitologie	GOLVAN (Y)
	LAPIERRE (J)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J)
	BINET (J.P)
	CAUCHOIX (J)
	CERBONNET (G)
	CHATELIN (C.L)
	DUBOST (Ch.)
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J)
	FLABEAU (F)
	GARBAY (M)
	GARNIER (H)
	GAUDART-d'ALLAINES (Cl.de)
	GERMAIN (A)
	LATASTE (J)
	LEVEQUE (B)
	LOYGUE (J)
	MERCADIER (M)

	MM.
Pathologie chirurgicale	NATALI (J)
	PELLERIN (D)
	PERROTIN (J)
	ROBERT (H)
	THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.P.)
	BERTHAUX (P)
	BOIVIN (P)
	CROSNIER (J)
	HARTMANN (L)
	LOEPER (J)
	MAURICE (J)
	MIKOL (Cl)
	RICHET (G)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISSAUD (H)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CATINAT (J)
	CHRETIEN (J)
	COBLENTZ (B)
	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	ETIENNE (J.P)
	FREZAL (J)
	FRITEL (D)
	HENNEQUET (A)
	HIMBERT (J)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl)
	LESOBRE (R)
	MACREZ (C)
	MOREAU (L)
	NICK (J)
	ROYER (P)
	TOURNEUR (R)
	WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	LAFOURCADE (J)
	LEPERCQ (G)
	MANDE (R)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	MOZZICONACCI (P) POLONOVSKI (C) ROSSIER (A) VIALATTE (J)
Pharmacologie	BOISSIER (J) LECHAT (P)
Physiologie	BARRES (G) DEJOURS (P) DURAND (J) GIRARD m.conf. HUGELIN (A) SCHERRER (J)
Physique médicale	CHANTEUR (J) GOUGEROT (L)m.conf. pr.s.ch. GREMY (F.)m.conf. MILHAUD (G) PELLERIN (P) ROUCAYROL (J.Cl) TUBIANA (M)m.conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B) MEYER (A) RENAULT (P)
Psychiatrie	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P) DUCHE (D) FLAVIGNY (H) LAPRESLE (J)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	CERNEA (P) CHAPUT(Mme A)m.c.agr GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P) LAMOTTE (M) MARCHE (J)
Urologie	AUVERT (J) MOULONGUET (A) QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J)

	MM.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P) AMELINE (A)pr.s.ch. VERNE (J.M)
Clinique médicale	PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	GRASSET (J) MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P) OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROP(P)pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E)
LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M le Docteur HAHN (A)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J), FORGET (F) Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G) QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A toute notre Famille

A tous nos Amis

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur BARIETY,

Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin-Chef du Centre de Pneumo-Phtisiologie de l'Hôtel-Dieu,
Membre de l'Académie Nationale de Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse

Nous le prions d'agréer, avec nos sincères remerciements, l'hommage de notre profond respect

A Monsieur le Docteur BONNIOT de RUISSELET,

Médecin des Hôpitaux de Paris,
Assitant du Centre de Pneumo-phtisiologie
de l'Hôtel-Dieu

Nous lui devons l'inspiration de ce travail, pour lequel il nous a guidée avec autant de sollicitude que d'autorité

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude

A Monsieur le Docteur G. BONNAUD

Médecin-Phtisiologue Agréé,
Chef du Service de Dépistage de la tuberculose, des affections cardio-vasculaires et des centres d'examens complémentaires du Département de la Seine

A Monsieur le Docteur SAINT-PAUL

Chef de Laboratoire du Service de dépistage systématique de la tuberculose des affections cardio-vasculaires et des centres d'examens complémentaires

Il a bien voulu nous faire profiter de sa grande compétence en Bactériologie et nous a aidée dans la rédaction de ce travail

Nous le prions d'agréer nos sincères remerciements

ETUDE DE LA RESISTANCE D'EMBLEE DES BACILLES DE KOCH AUX BACTERIOSTATIQUES

(346 CAS)

-:-:-:-

INTRODUCTION

-:-

Dès l'apparition de la streptomycine dans l'arsenal antituberculeux, s'est posé le problème de la résistance des bacilles de Koch à cet antibiotique. Mais, au début, il ne s'agissait que de résistance acquise chez des malades ayant reçu des doses plus ou moins importantes d'antibiotique. Ce n'est que depuis 1955 que les médecins ont eu la désagréable surprise de constater que certains de leurs malades qui n'avaient jamais reçu auparavant d'antibiotiques antituberculeux, émettaient d'emblée des bacilles résistants à un ou même plusieurs tuberculostatiques. Ces dernières années, dans le monde entier, tous les phtisiologues ont étudié et étudient encore cette résistance primaire, essayant d'en apprécier la proportion ; malheureusement leurs résultats ne sont pas toujours comparables, car ils utilisent des techniques n'ayant pas toutes la même rigueur, et ne sont pas tous d'accord sur le taux à partir duquel on peut parler de résistance.

Nous nous proposons d'exposer dans ce modeste travail les résultats de 346 études de la sensibilité à 3 des tuberculostatiques majeurs, à savoir l'isoniazide, le P.A.S. et la streptomycine, effectuées au Centre d'Examens Complémentaires de l'Hygiène Sociale. Nous n'avons pas recherché pour tous nos malades la sensibilité à l'éthioniamide. Dans les diverses publications que nous avons consultées,

nous n'avons jamais trouvé de résistance primaire à ce puissant tuberculostatique qui n'est, il est vrai, utilisé que depuis 3 ou 4 ans.

Précisons que ces 346 études concernent exclusivement des malades qui n'ont jamais reçu aucun tuberculostatique à quelque dose que ce soit, et que tous les cas douteux ont été systématiquement écartés.

Dans un premier chapitre, nous étudierons la technique utilisée ; dans un deuxième chapitre, nous exposerons les résultats trouvés d'une part en 1961, et d'autre part en 1962, en les comparant à ceux qui ont été publiés en France et à l'étranger. Dans un troisième chapitre, enfin, nous en tirerons les conséquences cliniques et thérapeutiques.

-:-

1er CHAPITRE
-:-

LA TECHNIQUE
-:-

Nous utilisons les milieux solides fournis par l'Institut Pasteur : milieux de Lowenstein-Jensen en tubes de Legroux ; pour chaque étude, nous employons 17 tubes : 5 pour chacun des 3 antibiotiques et 2 tubes témoins dont l'un est dilué au 1/5 par rapport à l'autre afin de permettre une meilleure estimation de la richesse en colonies. Les 5 tubes de chaque série renferment des doses croissantes d'antibiotique.

Les concentrations en antibiotiques sont les suivantes :

1/ Pour l'isoniazide : les concentrations ont été modifiées en cours d'étude :

- du 1er Janvier 1961 au 1er Octobre 1961 :
  0,1 ; 0,5 ; 1 ; 5 ; 10 γ/cm^2 de milieu

- depuis le 1er Octobre 1961
  0,2 ; 0,5 ; 1 ; 5 ; 10 γ/cm^2 de milieu

2/ Pour le P.A.S.
0,1 ; 0,5 ; 1 ; 2 ; 5 γ/cm^2 de milieu

3/ Pour la streptomycine :
1 ; 5 ; 10 ; 20 ; 50 γ/cm^2 de milieu

L'ENSEMENCEMENT des tubes se fait de façon différente suivant la richesse de l'expectoration en bacilles :

1/ Si l'expectoration contient de nombreux bacilles à l'examen direct, nous ensemençons directement les tubes ; les crachats sont mélangés à parties égales avec une solution de soude à 8 pour cent, portés à l'étuve à 37° pendant 1/2 heure, puis centrifugés pendant 1/4 d'heure ; on décante, on neutralise avec une solution d'acide sulfurique d'abord à 15 pour cent, puis à 4 pour cent, en utilisant comme indicateur de pH le bleu de bromothymol; on revient à la neutralité par une solution de soude à 2 pour cent ; on dilue pour avoir la quantité suffisante pour ensemencer les séries à raison de 0,5 cm3 par tube de Legroux.

Dans 94 cas, soit 27 pour cent de nos examens, nous avons trouvé suffisamment de bacilles pour ensemencer directement.

2/ Si l'expectoration ne contient que quelques bacilles, on est obligé d'avoir recours dans un premier temps à la culture. Dans 252 cas, soit 73 pour cent de nos examens, nous avons été contraints d'utiliser cette méthode.

On prélève avec une anse plusieurs colonies sur la culture faite sur milieu de Lowenstein-Jensen. Cette anse est diluée dans 2 cm^3 d'eau distillée. On prélève ensuite 2 gouttes que l'on dilue dans 10 cm^3 d'eau distillée ; cette nouvelle solution est diluée à raison de 2 gouttes dans 10 cm^3 d'eau distillée ; on prélève alors 0,5 cm^3 de la solution finale pour ensemencer chaque série de 6 tubes.

Les 17 tubes ainsi ensemencés sont mis à

l'étuve à 37° pendant un mois.

LA LECTURE des tubes est faite au bout d'un mois ; elle est toujours facile quand on a eu recours à une culture, car les souillures sont exceptionnelles, et la quantité de colonies sur les tubes témoins est toujours sensiblement la même. En revanche, quand l'ensemencement a été fait directement à partir de l'expectoration, les souillures ne sont pas exceptionnelles, et le nombre des colonies sur les tubes témoins peut varier dans des proportions importantes.

S'il n'existe dans les tubes contenant un antibiotique aucune colonie, la lecture est simple : tous les bacilles sont sensibles; par contre, s'il existe des colonies, nous les comptons, ainsi que celles du tube témoin, ce qui permet d'évaluer le pourcentage de colonies ayant poussé en présence d'antibiotique par rapport à celles du tube témoin. Le dénombrement des colonies sur les tubes témoins ne présente en général aucune difficulté.

AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE L'ENSEMENCEMENT DIRECT ET DE LA CULTURE

L'ensemencement direct a pour lui l'avantage de la rapidité : en un mois on connait la sensibilité du bacille aux tuberculostatiques, tandis qu'on n'a de réponse valable qu'au bout de deux mois si on passe par l'intermédiaire de la culture.

Un second avantage, très important, présenté par la méthode de l'ensemencement d'emblée, c'est la certitude où l'on est de tester la totalité des bacilles émis par le malade. Au contraire, en passant par une culture, il est difficile de tester l'ensemble des souches bacillaires du malade, même si l'on a soin

de prélever un grand nombre de colonies.

Toutefois, pour les 94 souches que nous avons ensemencées directement, et les 252 souches pour lesquelles nous sommes passée par une culture, nous trouvons sensiblement les mêmes proportions de bacilles sensibles à une concentration donnée.

Le passage par une culture a néanmoins l'avantage d'éviter les pollutions bactériennes ou mycotiques. En outre, en partant d'une culture, on peut suivant la quantité de bacilles qu'on ensemence, obtenir à peu près la quantité que l'on désire sur le tube témoin, ce qui facilite la lecture et la comparaison avec les tubes contenant l'antibiotique.

Ainsi les tests après culture paraissent plus précis parce que plus faciles à lire, mais ils ont l'inconvénient de ne pas correspondre à la totalité des souches bacillaires.

DATE DE LECTURE DES RESULTATS

Là, clinicien et bactériologiste se heurtent, le premier voulant une reponse rapide, le second redoutant, en interprétant les tests dès que les colonies ont poussé sur les tubes témoins, que, quelques jours plus tard, des colonies n'apparaissent sur les tubes contenant les antibiotiques ; il semble, en effet, que pour certaines souches bacillaires, les antibiotiques ne fassent que retarder de quelques jours l'apparition de colonies. Il s'agit là, en effet, de souches résistantes qu'une lecture trop rapide risquerait d'étiqueter sensibles.

CANETTI recommande la lecture entre le 35ème et le 40ème jour. Nous pensons comme lui que c'est le meilleur moment pour interpréter un antibiogramme. Toutefois, si au bout d'un mois les colonies ont très bien poussé sur le tube témoin, on peut déjà donner une réponse valable à ce moment.

-:-

2ème CHAPITRE

-:-

LES RESULTATS

-:-

Nous envisagerons successivement la sensibilité des bacilles à l'I.N.H., au P.A.S. et à la streptomycine, en premier lieu pendant l'année 1961, en second lieu pendant l'année 1962, aux différentes concentrations en antibiotique étudié ; enfin nous comparerons nos résultats à ceux déjà publiés dans le monde entier.

SENSIBILITE A L'ISONIAZIDE

A - A la concentration de 10 γ/cm^2 de milieu:

I - En 1961 : seule la souche n°45 est résistante à cette très forte concentration : les colonies poussent dans la proportion de 10 p.cent. Il s'agit de bacilles provenant de la culture du liquide gastrique d'un malade dont la tuberculose est connue depuis presque 30 ans, mais qui n'a jamais reçu d'isoniazide. Voici le résumé de son histoire clinique :

M D... Albert, 68 ans, entre à l'Hôtel-Dieu le 15 septembre 1961, pour une volumineuse caverne sous- et rétro-claviculaire gauche. Sa tuberculose pulmonaire est connue

depuis 1933 ; elle avait été découverte à l'occasion d'une hémoptysie : les clichés avaient montré à l'époque une caverne du sommet gauche ; le malade avait été hospitalisé d'abord à Bichat pendant 6 mois, puis en sanatorium.

En 1935, on crée un pneumothorax gauche, et, en 1936, on sectionne le nerf phrénique gauche.

A partir de 1937, il rentre chez lui sans reprendre son travail.

De 1953 à 1957, il se sent mieux et reprend son travail.

En 1959, il a une pneumopathie aiguë gauche qui guérit en quelques jours.

A partir de mai 1961, le malade se plaint de nouveau d'asthénie, d'anorexie et d'amaigrissement ; il a en outre une dyspnée au moindre effort.

En septembre 1961, l'asthénie s'accentue et il est hospitalisé à l'Hôtel-Dieu ; sur les clichés thoraciques, on voit une vaste caverne sous-et rétro-claviculaire gauche et une opacité étendue des deux tiers inférieurs du champ gauche : séquelles de son pneumothorax et de sa phrénicectomie.

L'expectoration contient des bacilles à l'examen direct au premier examen.

On institue alors un traitement tuberculostatique comprenant :

750 mg d'I.N.H. par jour,
15 g intraveineux de P.A.S. par jour,
1 g de strepto par jour.

En octobre 1961, le malade est transféré en sanatorium où le traitement est poursuivi.

Au bout de 5 mois de traitement, l'image radiologique n'est pas modifiée, mais les bacilloscopies sont devenues négatives et le malade a grossi de 12 kg.

2 - En 1962 : toutes les souches étaient sensibles.

B - A la concentration de 5 γ/cm^2 de milieu

I - En 1961 : seule la souche n°45 est résistante à 5 γ.

2 - En 1962 : une souche également est résistante dans sa totalité : la souche n°259 appartenant à M Duf... J.P., 29 ans, dont voici l'histoire clinique :

Ce malade a fait sa primo-infection à l'âge de 7 ans. En mars 1962, le malade fait un épisode grippal, qui est traité par des injections de pénicilline. Depuis cette époque il tousse beaucoup, et au mois de juin, il apparaît une expectoration striée de sang, s'accompagnant d'asthénie, de sueurs nocturnes et d'un amaigrissement discret de 3 kg. L'appétit est conservé.

En octobre 1962, un examen de la Médecine du Travail découvre une caverne sous-claviculaire gauche.

On institue alors le traitement triple, et on fait un pneumopéritoine, et en janvier 1963, le malade est envoyé en sanatorium.

C - A la concentration de 1 γ/cm^2 de milieu

I - En 1961 : nous retrouvons toujours la souche n°45, résistante dans la proportion de 10 p.cent ; et il est intéressant de noter que, quelle que soit la concentration, les colonies poussent exactement dans les mêmes proportions.

Le 2e malade est une femme de 33 ans (souche n°67), dont la souche bacillaire provenait de la culture du liquide gastrique ; chez elle, une hémoptysie a fait découvrir une caverne du lobe supérieur droit.

2 - En 1962 : 5 souches bacillaires, soit 2,5 p.cent sont résistantes :

- 2 le sont totalement :

. la souche n°259 qui était résistante à 5 γ/cm^2

. la souche n°209, appartenant à M V... Pierre dont voici le résumé clinique : notre malade entre dans le service le 12 juillet 1962 pour des hémoptysies.

En avril 1962, survient une fièvre à 40°, s'accompagnant de frissons, rétrocédant en 48 heures sous pénicillothérapie. Depuis cette date, persistent des fébricules à 38°. Le malade a perdu 3 kg en 3 mois. Il n'y a pas d'asthénie, ni d'anorexie. Le 8 juillet survient une hémoptysie de moyenne abondance, accident se reproduisant 3 ou 4 fois au cours des 48 heures suivantes. C'est ce qui amène le malade à se faire hospitaliser. La radio découvre une image cavitaire arrondie, régulière, siégeant au sommet droit. Il exis-

te des nodules disséminés dans tout le champ pulmonaire droit et une opacité paramédiastinale. On trouve des bacilles à l'examen direct.

Le malade est soumis au traitement antibiotique, et en août 1962 est envoyé en sanatorium où le traitement est poursuivi.

- 3 ont une résistance partielle :

. la souche n°301, résistante dans la proportion de 50 p.cent : qui appartient à M Der... Omar, 25 ans :
il entre dans le service le 9 août 1962 pour une anomalie radiologique sous-claviculaire gauche.

Depuis le mois de juin 1962, le malade est inquiété par une toux inhabituelle et persistante. Progressivement, s'installe une asthénie qui s'accompagne d'anorexie et d'amaigrissement (2 kg en 2 mois).

Il n'existe pas de fièvre, pas de douleurs, mais des sueurs nocturnes.

Tous ces troubles amènent le malade à consulter son médecin qui pratique une radio découvrant l'importante anomalie sous-claviculaire gauche, qui n'existait pas lors du dernier examen radiologique, en 1960.

On institue alors le traitement antibiotique et le 12 octobre le malade est envoyé en sanatorium.

- la souche n°191, résistante dans la proportion de 40 p.cent : M Bel... Jacques a une histoire curieuse : il est envoyé dans

le service le 9 mai 1962 pour une caverne sous-claviculaire gauche. Depuis un mois, il existe une asthénie à prédominance vespérale et une douleur sous-scapulaire. A l'occasion d'un épisode pseudo-grippal fébrile, le malade est alors traité par des antibiotiques non spécifiques, et la douleur disparaît, mais l'asthénie persiste. Le malade consulte son médecin qui le fait hospitaliser. A son entrée, il n'existe ni anorexie, ni amaigrissement, ni toux ni expectoration. Il n'y a pas de B.K. à l'examen direct à plusieurs reprises.

Le malade rentre donc chez lui le 19 juin 1962, mais le 22 juin, une culture de l'expectoration sur Lowenstein poussait. Le malade fut donc convoqué pour une nouvelle hospitalisation. Il n'y avait aucune modification clinique par rapport à sa première hospitalisation, et à la radio il existait un infiltrat nodulaire sous-claviculaire gauche sans perte de substance visible sur les microtomos. Il n'y a toujours pas de B.K. à l'examen direct.

Le malade est soumis au traitement antibiotique spécifique, et le 31 août, est envoyé en sanatorium.

- la souche n°245, résistante dans la proportion de 20 p.cent. Chez M Rou ... Georges, on a découvert des B.K. dans l'expectoration au cours d'une hospitalisation à l'Hôpital Bichat pour bilan de son hypertension.

Depuis six mois, le malade avait maigri de 19 kg. Il existait une asthénie, une anorexie et une hypersudation très importantes. Les signes fonctionnels étaient très

discrets. Le malade est soumis au traitement triple et envoyé en sanatorium.

D - A la concentration de 0,5 γ/cm^2 de milieu

I - En 1961 : 5 souches, soit 3,4 p.cent sont résistantes :

- 2 le sont totalement :

. la souche n°67 dont nous avons déjà parlé.

. la souche n°136 qui a, comme nous le verrons, la particularité d'être également résistante à certaines concentrations de P.A.S. et de streptomycine.

- 1 souche est résistante à 50 p.cent (n°56)
- 2 souches sont résistantes à 10 p.cent :
  . la souche n°45
  . la souche n°142.

2 - En 1962 : nous trouvons le même nombre de souches résistantes que pour la concentration de 1 γ : 5 souches, soit 2,5 p.cent.

- 3 sont totalement résistantes : n°209, 245, 249
- 2 le sont partiellement : n° 191 et 301.

E - A la concentration de 0,2 γ/cm^2 de milieu

I - En 1961 : nous n'avons utilisé cette concentration que pendant 3 mois, et n'y avons testé que 96 souches :

- 61 souches, soit 63,5 p.cent sont totalement sensibles ;
- 15 souches, soit 15,6 p.cent sont totalement résistantes ;
- 20 souches, soit 20,8 p.cent ont une résistance partielle.

2 - En 1962 :

- 160 souches, soit 80 p.cent sont entièrement sensibles ;
- 9 souches, soit 4,5 p.cent sont totalement résistantes ;
- 4 souches, soit 2 p.cent ont une résistance comprise entre 75 et 90 p.cent
- 27 souches, soit 13,5 p.cent ont une résistance inférieure à 50 p.cent.

F - A la concentration de 0,1 γ/cm^2 de milieu

Nous n'utilisons plus cette concentration depuis le 1er octobre 1961 et n'y avons testé que 50 souches :

- 14 souches, soit 28 p.cent sont entièrement sensibles ;
- 36 souches, soit 72 p.cent sont totalement ou partiellement résistantes.

COMPARAISON DE LA PROPORTION DE SOUCHES TOTALEMENT SENSIBLES SUIVANT LA CONCENTRATION DU MILIEU EN I.N.H.

Concentration d'INH	0,1 γ	0,2 γ	0,5 γ	1 γ	5 γ	10 γ
Proportion de souches totalement sensibles en 1961 sur 146 souches	28%	60%	96,6%	98,7%	99,3%	99,5%
En 1962 sur 200 souches	rech. non eff.	80%	97,5%	97,5%	99,5%	100%

LES RESULTATS DANS LE MONDE

Voir le tableau I.

SENSIBILITE AU P.A.S.

A - A la concentration de 5 γ/cm^2 de milieu

I - En 1961 : toutes les souches étaient sensibles.

2 - En 1962 : une souche est résistante à 25 p.cent : la souche n° 149, qui appartient à M Bau... Georges dont voici l'histoire clinique : le 9 novembre 1962, découverte radiologique, au décours d'un épisode subfébrile avec asthénie et amaigrissement, d'images d'infiltration parenchymateuse des 2 poumons, dans la région moyenne péristernale.

Pas de B.K. à l'examen direct, mais les cultures sont positives. Le malade est aussitôt hospitalisé à l'hôpital Boucicaut, et son départ en sanatorium est envisagé dès que possible.

B - A la concentration de 2 γ/cm^2 de milieu

I - En 1961 : toutes les souches étaient entièrement sensibles.

2 - En 1962 : une souche, la même, est résistante à 75 p.cent.

C - A la concentration de 1 γ/cm^2 de milieu

I - En 1961 : Une seule souche est résistante à ce taux dans la proportion de 5 p.

cent seulement : il s'agit d'un Nord-Africain hospitalisé en septembre 1961 pour une tuberculose pulmonaire ulcéro-nodulaire bilatérale, découverte lors d'un examen radiologique systématique.

2 - En 1962 : 2 souches, soit 1 p.cent, sont résistantes :

- une souche est totalement résistante : il s'agit de la souche n°247, appartenant à M Mac... Jacques dont voici l'histoire clinique : ce malade a fait sa primo-infection il y a une dizaine d'années ; il avait alors consulté son médecin pour des céphalées, et une altération de l'état général. A la radio, on lui avait trouvé à cette époque une opacité du sommet gauche. Il avait été alors traité par 15 jours de repos. A la radio, il persistait des images séquelles qui étaient surveillées tous les ans ; sa dernière radio datait de mai 1962.

Vers le 15 juin 1962, à la suite d'efforts de marche, le malade se plaint de céphalées rebelles durant 3 jours, s'accompagnant d'asthénie, d'une légère fébricule et de sueurs nocturnes profuses . L'état général est conservé. Au tubage on trouve des B.K. à l'examen direct. La radio montre des nodules disséminés dans tout le champ gauche.

Le malade est alors mis au traitement triple, puis envoyé en sanatorium où le traitement est poursuivi. Au bout de 7 mois de traitement, les séquelles sont discrètes et pratiquement stables.

- une souche est résistante à 75 p.cent, la souche n° 149.

D - A la concentration de 0,5 γ/cm² de milieu

I - En 1961 : 3 souches, soit 2 p.cent sont résistantes :

- la souche n° 136 est totalement résistante: il faut souligner que cette souche est également résistante à l'I.N.H. (0,5 γ), et à la streptomycine (5 γ).

- la souche n°50 est résistante dans la proportion de 10 p.cent.

- la souche n°100 dans la proportion de 3 p.cent.

2 - En 1962 : 3 souches, soit 1,5 p.cent sont résistantes :

- 2 souches (n° 149 et 247) le sont totalement ;
- 1 souche (n°214) est résistante à 25 p.cent.

E - A la concentration de 0,1 γ/cm² de milieu

I - En 1961 : 13 souches, soit 8,8 p.cent sont résistantes :

- 2 souches (n°59 et 136) le sont totalement
- 1 souche (n°100) est résistante à 80 p.cent;
- 1 souche (n° 50) " " " 50 p.cent;
- 2 souches (n°5 et 125) sont résistantes à 30 p.cent ;
- 1 souche (n°68) est résistante à 25 p.cent;
- 1 souche (n°64) " " " 10 p.cent;
- 4 souches (n°36, 56, 87, 107) sont résistantes à 5 p.cent ;
- 1 souche (n°1) est résistante à 3 p.cent.

2 - En 1962 : 12 souches, soit 6 p.cent, sont résistantes :

- 3 souches (n°149, 247, 291) le sont totalement ;
- 1 souche (n°220) est résistante à 80 p.cent;
- 4 souches (n°177, 193, 214, 339) sont résistantes à 50 p.cent.
- 2 souches (n° 188 et 280) sont résistantes à 10 p.cent
- 1 souche (n°251) est résistante à 5 p.cent ;
- 1 souche (n°303) " " " 2 p.cent.

COMPARAISON DE LA PROPORTION DE SOUCHES TOTALEMENT SENSIBLES SUIVANT LA CONCENTRATION DU MILIEU EN P.A.S.

Concentration en P.A.S.	0,1 γ	0,5 γ	1 γ	2 γ	5 γ
Proportion de souches totalement sensibles en 1961 sur 146 souches	91,2%	98%	99,3%	100%	100%
En 1962 sur 200 souches	94 %	98,5%	99 %	99,5%	99,5%

LES RESULTATS DANS LE MONDE

Voir le tableau 2.

SENSIBILITE A LA STREPTOMYCINE

A - Aux concentrations de 20 et 50 γ/cm^2 de milieu

I - En 1961 : toutes les souches étaient sensibles.

2 - En 1962 : 2 souches sont résistantes :

- l'une l'est totalement, le n°214, qui était déjà résistante à 0,5 % de P.A.S. Il s'agit de Mme Niq... Françoise, qui est rentrée dans le service le 15 mars 1962 pour tuberculose pulmonaire. Depuis 2 mois, elle se plaignait d'asthénie, d'anorexie ; elle avait maigri de 14 kg en 18 mois ; sa température était aux alentours de 38°-39°, s'accompagnant de toux, de dyspnée et d'une expectoration purulente, qui s'était transformée il y a 15 jours en expectoration hémoptoïque. Dans ses antécédents, on notait 8 grossesses et accouchements normaux, et elle avait été suivie au point de vue pulmonaire lors de chacune de ses grossesses. Il existait une imprégnation éthylique notoire.

On trouva des B.K. à l'examen direct.
La radiographie montra :

une granulie
un évidement du sommet droit
un gros infiltrat de la partie moyenne du champ pulmonaire droit.

A noter : un de ses enfants traité à l'hôpital de Limeil-Brévannes pour miliaire tuberculeuse, avait à l'époque des bacilles résistants à 100 % de streptomycine.

On institue le traitement triple et le 27 avril 1962, la malade est envoyée en sanatorium.

- l'autre l'est partiellement : 2 p.cent, proportion que l'on retrouve pour toutes les concentrations. Il s'agit d'une tuberculose ulcéro-nodulaire bilatérale massive découverte lors d'un épisode aigu.

B - A la concentration de 10 γ /cm^2 de milieu

I - En 1961 : une souche est résistante à 50 p.cent (n°144)

2 - En 1962 : les 2 souches précédemment citées, et dans les mêmes proportions.

C - A la concentration de 5 γ /cm^2 de milieu

I - En 1961 : 2 souches (n°136 et 144) sont résistantes à 75 p.cent.

2 - En 1962 : on retrouve toujours les 2 mêmes souches.

D - A la concentration de 1 γ/cm^2 de milieu

I - En 1961 : 9 souches, soit 6 p.cent, sont résistantes :

3 souches le sont totalement (n°19, 60, 136)
1 souche (n°144) est résistante à 75 p.cent
1 " (n°103) " " " 50 p.cent
1 " (n°130) " " " 20 p.cent
2 souches (n°45 et 146) sont résistantes à 10 p.cent
1 souche (n°106) est résistante à 5 p.cent.

2 - En 1962 : 18 souches, soit 9 p.cent sont résistantes à 1 γ

4 souches le sont totalement (n°192, 214, 221 et 294)
4 souches ont une résistance comprise entre 50 et 75 p.cent : (n°151, 196, 287, 327)
10 ont une résistance inférieure ou égale à 30 p.cent (n° 150, 170, 203, 225, 234, 242, 253, 281, 286 et 325)

COMPARAISON DE LA PROPORTION DE SOUCHES TOTALEMENT SENSIBLES SUIVANT LA CONCENTRATION DU MILIEU EN STREPTOMYCINE

Concentration en streptomycine	1 γ	5 γ	10 γ	20 γ	50 γ
Proportion de souches totalement sensibles en 1961 sur 146 souches	94%	98,7%	99,3%	100%	100%
En 1962 sur 200 couches	91%	99 %	99 %	99 %	99%

LES RESULTATS DANS LE MONDE

Voir le tableau 3.

-:-

3ème CHAPITRE

-:-

LES COMMENTAIRES

-:-

Ces résultats appellent un certain nombre de remarques :

I - A partir de quels taux peut-on parler de bacilles résistants ?

2 - Pourquoi existe-t-il une différence si importante d'un auteur à l'autre, d'un pays à l'autre ?

3 - La proportion de résistance d'emblée augmente-t-elle d'une année à l'autre ?

I - A PARTIR DE QUELS TAUX PEUT-ON PARLER DE BACILLES RESISTANTS ?

Dans toute souche sauvage, il existe une certaine proportion de bacilles résistants, mais cette proportion diminue rapidement dès que la concentration en antibiotique augmente: elle est importante pour des concentrations extrêmement faibles, de l'ordre du 1/100 de γ dès qu'on atteint la concentration de 1/10 de γ , il n'y a plus qu'un bacille sur 10.000 environ qui puisse pousser ; et pour des concentrations supérieures à 0,2 γ , la proportion de bacilles pouvant se développer est beaucoup plus faible, de l'ordre

de 1/1.000.000 par exemple. Il s'agit d'un phénomène bien connu qui n'empêche nullement l'efficacité des traitements, mais cette très faible proportion suffit pour justifier l'emploi de plusieurs antibiotiques associés.

On ne peut parler de résistance que si l'on trouve une proportion de souches beaucoup plus importantes : sur le double plan bactériologique et clinique, on ne peut et on ne doit parler de résistance que si la souche étudiée contient une proportion beaucoup plus élevée de bacilles résistants. La majorité des auteurs admettent que le taux intéressant pour l'isoniazide est de 1 γ/cm^2 de milieu, car chez l'homme, au cours du traitement, on peut arriver à des concentrations sanguines égales et supérieures à 1 γ. On considérera donc qu'il existe une résistance d'emblée à l'I.N.H., si plus de 1 p.cent de colonies poussent à une concentration de 1 γ/cm^2 de milieu.

De même pour le P.A.S., pour lequel on ne parlera de résistance que si plus de 1 p.cent de colonies poussent à une concentration de 1 γ/cm^2 de milieu.

Enfin, en ce qui concerne la streptomycine, on exigera plus de 1 p.cent de colonies dans une concentration de 10 γ/cm^2 de milieu.

2 - POURQUOI EXISTE-T-IL DE TELLES DIFFERENCES SUIVANT LES AUTEURS ET SUIVANT LES PAYS ?

Il semble qu'on puisse soulever plusieurs hypothèses :

A - Les techniques employées sont très différentes ; certains auteurs ne précisent

même pas leurs méthodes. Les mesures quantitatives, seules vraiment valables n'ont fait leur apparition que ces dernières années, et ne semblent pas encore adoptées par tous.

B - Le critère de résistance : certains auteurs considèrent en effet qu'une souche est résistante si elle contient 1 p.cent de bacilles résistants. D'autres exigent 50 ou même 100 p.cent pour parler de résistance.

C - Le taux d'antibiotique, de même, à partir duquel on considère le bacille tuberculeux comme résistant est également très variable d'un pays à l'autre, et dans un même pays, d'un auteur à l'autre. Pour l'isoniazide, par exemple, certains biologistes estiment qu'à la concentration de 0,5 ou même de 0,1 γ /cm^2 de milieu il s'agit déjà de résistance ; d'autres ne parlent de résistance qu'à partir de 1 γ ; ce taux de 1 γ nous paraît en effet le plus valable, puisque c'est ce taux que l'on obtient dans le sang au cours des traitements habituels par l'isoniazide.

D - Suivant les pays et la façon dont les malades se traitent : dans certains pays comme le Japon, les Indes ou l'Afrique du Nord, il semble que de nombreux tuberculeux se traitent de façon intermittente et à faible dose par l'isoniazide. Ces tuberculeux bien entendu ne se guérissent pas et émettent au bout d'un certain temps des bacilles isoniazido-résistants. Ils contaminent des individus qui ont ainsi d'emblée des bacilles résistants ; d'où probablement le pourcentage très élevé, de l'ordre de 15 p.cent signalé au Japon, au Maroc ...

3 - LA PROPORTION DE RESISTANCE D'EMBLEE AUGMENTE-T-ELLE D'UNE ANNEE SUR L'AUTRE ?

Il semble que l'on puisse répondre par l'affirmative à cette question, en effet :

- dans notre propre statistique, nous constatons une augmentation de la résistance pour l'année 1962 par rapport à l'année précédente, et ceci en ce qui concerne les trois antibiotiques que nous avons étudiés :

	I.N.H. 1 γ/cm²	P.A.S. 10 γ/cm²	Streptomycine 10 γ/cm²
1961 146 souches	1,3 %	0,6 %	0,6 %
1962 200 souches	2 %	1 %	1 %

- BENDA et ses collaborateurs notaient :

en 1960 : 94,2 p.cent de souches sensibles
6,8 p.cent de souches résistantes.

en 1962 : 77,2 p.cent seulement de souches sensibles
10,75 p.cent de souches résistantes à l'un au moins des trois antibiotiques.

Nous devons signaler à ce propos que la méthode de ces auteurs et surtout le taux à partir duquel ils considèrent un bacille comme résistant ne sont pas les mêmes que les nôtres, ce qui explique peut-être la différence qui existe entre leurs résultats et ceux que nous avons trouvés.

- A l'étranger, il semble aussi que les auteurs trouvent une augmentation de la résistance.

En ce qui concerne l'isoniazide :

- CHAVES, à New-York, signale 1 p.cent de résistance en 1955, et 2,5 p.cent en 1960.

- L'enquête nationale du Japon trouve 11,9 p.cent en 1957, et 15,8 p.cent en 1958.

- Aux Indes, on trouve les chiffres de 3,6 p.cent en 1956-1957, et 5,3 p.cent en 1957-1958.

Par contre, en ce qui concerne le P.A.S. et la streptomycine, les auteurs étrangers ne semblent pas signaler d'élévation du taux des bacilles résistants.

4 - LE PROBLEME DES RESISTANCES MULTIPLES

Une souche pouvant être résistante à un antibiotique, on peut admettre qu'elle serait capable de l'être à 2 ou même à 3 antibiotiques, ce qui serait particulièrement redoutable puisque de tels malades seraient privés en même temps du bienfait de plusieurs tuberculostatiques. En fait, cette résistance multiple est heureusement tout à fait exceptionnelle chez des malades qui n'ont reçu encore aucun traitement.

- Dans notre statistique, nous avons trouvé plusieurs souches résistantes à 2 antibiotiques, mais pour des concentrations inférieures à celles à partir desquelles on considerait qu'un bacille était résistant. Par exemple, la souche n°68, résistante à 0,2 γ

d'I.N.H. et à 0,1 γ de P.A.S.

- BENDA et ses collaborateurs trouvent 0,7 p.cent de souches résistantes à 2 antibiotiques, et 0,1 p.cent de souches résistantes aux 3 antibiotiques.

- A l'étranger, IWASAKI, au Japon, note 2 p. cent de souches résistantes à 2 antibiotiques, et 0,7 p.cent de souches résistantes aux 3 antibiotiques. Et HORNUNG, en Pologne, note sur un total de 942 souches, 1,7 p.cent de souches résistantes à 2 antibiotiques, et 0,8 p.cent de souches résistantes aux 3 antibiotiques.

CONSEQUENCES CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES

Les études faites depuis quelques années tant en France qu'à l'étranger, permettent, semble-t-il, de dégager deux ordres de faits :

- d'une part, la proportion importante de souches bacillaires ayant perdu une partie de leur sensibilité pour les faibles concentrations d'I.N.H.

- d'autre part, l'apparition de souches résistantes à de fortes doses d'I.N.H.

I - En ce qui concerne les faibles concentrations d'I.N.H. (0,1 ; 0,2 γ/cm²), les souches sauvages et les souches isolées lors des premières années de traitement par l'I.N.H. étaient presque totalement sensibles à ces faibles concentrations.

Au contraire, depuis quelques années, pour 0,1 et même 0,2 γ, la plupart des auteurs

trouvent une proportion non négligeable de bacilles poussant sur des milieux contenant cette concentration : nous-même ne trouvions en 1961 que 28 p.cent de souches totalement sensibles à 0,1 γ, et 60 p.cent de souches totalement sensibles à 0,2 γ.

Ces constatations posent à la fois des problèmes théoriques et pratiques : on peut se demander en effet pourquoi des souches bacillifères se modifient de la sorte, pourquoi les bacilles ont besoin d'une plus forte concentration d'I.N.H. pour être inhibés. La conséquence pratique est qu'il faut des doses d'I.N.H. suffisantes pour que la concentration sanguine soit supérieure à 1 γ au moins pendant quelques heures par jour. C'est dire la nécessité de prescrire des doses quotidiennes de l'ordre de 10 et même de 15 mg/kg, et non plus de l'ordre de 5 mg/kg comme lors des premières années ; d'autre part de prescrire la dose quotidienne en 3 fois et de préférence à jeûn de façon à obtenir des clochers de concentration sanguine aussi élevés que possible. (En effet, pour empêcher la multiplication bacillaire, il est utile d'obtenir une concentration sanguine en isoniazide constante, mais les clochers de concentration très élevés sont également fort efficaces, car les bacilles qui ont été en contact avec une concentration élevée d'I.N.H. semblent incapables de se multiplier dans les heures qui suivent).

C'est dire enfin l'intérêt de contrôler chaque fois qu'il est possible le taux sanguin d'I.N.H. d'un malade traité.

2 - Pour les fortes concentrations d'I.N.H. (supérieures à 1 γ)

Actuellement, la grande majorité des souches bacillaires des malades non traités restent sensibles à l'I.N.H. à la concentration de 1 γ. Mais l'apparition de souches résistantes est un phénomène très inquiétant, car les malades ayant de tels bacilles sont privés du bénéfice du tuberculostatique le plus puissant.

A - Il faut d'ailleurs définir avec soin ce que l'on appelle résistance à 1 γ : cette résistance ne peut être étudiée que sur des milieux solides ; il faut que le tube témoin soit ensemencé exactement de la même façon que les tubes contenant l'antibiotique ; il faut que les colonies puissent être comptées sur le tube témoin, et il faut qu'il y ait plus de 1 p.cent de colonies poussant sur le tube contenant l'antibiotique pour parler de résistance : nous avons vu en effet que les souches sauvages isoniazido-sensibles contiennent à l'état normal une certaine proportion, il est vrai très faible, de bacilles isoniazido-résistants. De toutes façons, il ne s'agit que de proportion ; tous les intermédiaires existent entre 100 p.cent et 1 p.cent ; même les souches qui paraissent résistantes à 100 p.cent peuvent contenir encore quelques bacilles isoniazido-sensibles.

B - Pourquoi apparaît-il des souches isoniazido-résistantes ?

Ces faits semblent dus à la contamination par des malades déjà traités par l'I.N.H., mais de façon incorrecte, insuffisante, qui sont cliniquement améliorés, mais dont les

lésions n'ont pas été totalement guéries et qui sont restées bacillifères. L'un de nos malades résistant, a été contaminé par son père, en traitement depuis plusieurs années, traitement interrompu et repris plusieurs fois.

C - Conséquences thérapeutiques

C'est dire l'intérêt des traitements continus, prolongés, associant plusieurs antibiotiques, s'accompagnant de l'isolement du malade, non seulement dans le but de le guérir lui-même, mais aussi d'éviter qu'il émette des bacilles résistants qui risquent de contaminer son entourage de façon particulièrement grave.

En second lieu, quand on vient de découvrir chez un malade une tuberculose, on ignore s'il s'agit d'une tuberculose sensible ou résistante à l'I.N.H., ce qui entraîne la nécessité d'abord d'étudier cette sensibilité, et d'autre part d'instituer le traitement avec plusieurs antibiotiques majeurs. Cependant, quand on se trouve devant un malade qui a des bacilles isoniazido-résistants à 1 % dans la proportion de 50 p.cent, il faut savoir que l'I.N.H. n'aura pas l'efficacité qu'il a sur des bacilles totalement sensibles, mais que tout de même il ne faudra pas se priver de l'I.N.H. dans l'arsenal thérapeutique, puisqu'il y a encore 50 p.cent de bacilles qui demeurent sensibles. Ce sera seulement l'indication à prescrire en même temps plusieurs autres antibiotiques associés auxquels le bacille est sensible.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

L'existence de souches d'emblée résistantes chez des tuberculeux nouvellement dépistés, non encore traités, est un phénomène mondial. Suivant les pays, suivant les auteurs, la proportion des souches d'emblée résistantes est très différente. La multiplicité des techniques utilisées, la variabilité des critères de résistance d'un laboratoire à l'autre rendent d'ailleurs difficile voire même impossible la comparaison de certaines statistiques.

I°- Au cours des années 1961 et 1962, parmi les 346 études de la résistance d'emblée des bacilles de Koch aux tuberculostatiques, qui ont été effectuées au Centre d'Examens Complémentaires de l'Hygiène Sociale, sous la direction de Monsieur le Professeur BARIETY, les chiffres suivants ont été trouvés :

a) Résistance à 1 % d'Isoniazide :
   - en 1961 : 1,3 p.cent
   - en 1962 : 2 p.cent

b) Résistance à 1 % de P.A.S. :
   - en 1961 : 0,6 p.cent
   - en 1962 : 1 p.cent

c) Résistance à 10 γ de Streptomycine :
- en 1961 : 0,6 p.cent
- en 1962 : 1 p.cent

2°- L'augmentation du nombre de souches résistantes paraît un phénomène général, car il a été constaté par d'autres auteurs tant en France qu'à l'Etranger.

3°- Il paraît indispensable, d'une part, pour instituer un traitement correct, et, d'autre part, pour connaître la proportion exacte de malades ayant d'emblée des bacilles résistants aux différents tuberculostatiques, de tester systématiquement, avant tout traitement, la sensibilité des bacilles que l'on découvre chez les nouveaux malades. Il serait souhaitable que tous les laboratoires utilisent la même technique et précisent l'absence ou le pourcentage de colonies poussant sur les tubes contenant les différentes concentrations de tuberculostatiques par rapport aux colonies de tubes témoins ensemencés en même temps.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : M. BARIETY

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE.

Les chiffres correspondent au pourcentage de colonies par rapport aux tubes témoins, les + indiquent un pourcentage de 100 %

N°	NOM	I . N . H .					P . A . S .					STREPTOMYCINE				
		0,1	0,5	1	5	10	0,1	0,5	1	2	5	1	5	10	20	50
1	RIB...	30					3									
2	WECH...	50														
3	BAR...	50														
4	DUR...	50														
5	MAR...	+	1				30									
6	VAL...															
7	DUP...	25														
8	GRU...	10														
9	FET...	90														
10	PIE...	90	1													
11	SCH...	10														
12	BAS...	25														
13	BOU...															
14	MAG...	25										1				
15	HAM...	+														
16	IMM...	10														
17	LE P...															
8	AND...	20														
19	MAO...	30										+				
20	GOU...	10														

N°	NOM	I . N . H .					P . A . S .					STREPTOMYCINE				
		0,1	0,5	1	5	10	0,1	0,5	1	2	5	1	5	10	20	50
21	PRA...															
22	KHL	+														
23	KRO...	50														
24	PRI...	+														
25	DUF...	2														
26	HER...															
27	DAL...	+														
28	AUB...Andrée	+														
29	DEB...Lucien	50														
30	LAS...Jean	10														
31	LEG...Raymond	75														
32	BER...André	10														
33	SCL...Serge	5														
34	KER...Jeanne	+														
35	PED...Pierre	70														
36	VAN...Charles	+					5									
37	GEL...Andrée															
38	FER...Madeleine	5														
39	JAC...André															
40	VAL...José															
41	VIN...Ange															
42	KES...Olmar	30														
43	VEN...Anne	+														

N°	NOM	I . N . H .					P . A . S .					STREPTOMYCINE				
		0,1	0,5	1	5	10	0,1	0,5	1	2	5	1	5	10	20	50
44	CEA...Henri															
45	DED...Albert	10	10	10	10	10						10				
46	SAH...Ali															
47	LEK...Abdel	5														
48	DEB...René															
49	NOV...Hernando															
50	HAM...Mohamm ed	10					50	10	5							
		0,2	0,5	1	5	10	0,1	0,5	1	2	5	1	5	10	20	50
51	VEN...Pierre	50														
52	PER...Goulven															
53	MAR...Gérard															
54	LEG...Michel	+														
55	HER...Paul															
56	HEN...Jean	+	50				5									
57	BE ...Louis															
58	SIM...Lucie	2					2									
59	LIT...	+					+									
60	PAY...Lucienne											+				
61	DUG...Fernand	5														
62	ZDL...Michel	50														

N°	NOM	I . N . H .					P . A . S .					STREPTOMYCINE				
		0,2	0,5	1	5	10	0,1	0,5	1	2	5	1	5	10	20	50
63	DUM...André															
64	LAK...Fatima						10									
65	DAV...René															
66	BEN...Salah	25														
67	DEP...Liliane	+	+	3												
68	BOI...Berthe	75					25									
69	EO... Arsène															
70	COR...Jean															
71	LEM...Yvonne															
72	GUM...Marie															
73	HOU...Emile															
74	MIC...René	25														
75	FOU...Huguette															
76	ROU...André															
77	MOZ...Marcel															
78	BEN...Mohammed	10														
79	GAY...Oswald															
80	BAR...Rabah	40														
81	PRE...Marcel	50														
82	LES...René															
83	LEM...Maurice															
84	HAM...Bendris	+														
85	PAR...Julien															

N°	NOM	.I. N . H .					P . A . S .					STREPTOMYCINE				
		0,2	0,5	1	5	10	0,1	0,5	1	2	5	1	5	10	20	50
86	BEN...Ali															
87	BOUF...Clément						5									
88	LEF...René	2														
89	BON...Ameur															
90	DJE...Salah															
91	NOU...Arah	+														
92	PAL...Fernand															
93	CHPA...Jules															
94	CHE...André															
95	CHA...Elizabeth															
96	CLER...Jean															
97	LAR...Jeanne															
98	LOZ...Noëlle															
99	CAD...Jules															
100	TRE...Roland	5					80	3								
101	EVR...Daniel	20														
102	TRO...Emile	30														
103	MAI...Lucien											50				
104	DES...Jean	5														
105	SIM...Joseph	2														
106	BOL...Georges	+										5				
107	BEN...Salah	+					5									
108	GUY...Lucienne	+														

N°	NOM	I . N . H .					P . A . S .					STREPTOMYCINE				
		0,2	0,5	1	5	10	0,1	0,5	1	2	5	1	5	10	20	50
109	FER... Boulaïd	+														
110	DES... Jeanna															
111	LAI... Albert															
112	LEF... René	2														
113	DOR... Robert	+														
114	JOB... Paulette	50														
115	BEA... René															
116	MEG...Mohammed															
117	NAG... Khan															
118	ANL... Jean															
119	FAR... Daniel															
120	FER...Geneviève	+														
121	DEL... Eugène															
122	HEN... Yvette															
123	GOR... Marcel	+														
124	ARN... Marcel															
125	POL... Eugènie	20					30									
126	HOF... Michèle															
127	LAN... Arez ki															
128	PLE... Paul															
129	RIG... Jean															
130	BOE... Jean											20				

N°	NOM	I . N . H .					P . A . S .					STREPTOMYCINE				
		0,2	0,5	1	5	10	0,1	0,5	1	2	5	1	5	10	20	50
131	MAD... Saïd															
132	BON... André															
133	ROL... Colette															
134	GAY... Léon															
135	ALU... Saïd															
136	CAJ...Geneviève	+	+				+	+				+	75			
137	COU...M-Etienne															
138	LEP... Odette															
139	ERL... Paul															
140	LAR... Max															
141	PRE...Jeanine															
142	PER...Geneviève	20	10													
143	LAN... Noëlle															
144	DEL... Pierre	+										75	70	50		
145	NAT... Augustin															
146	FEL... Pierre											10				
147	BOU... Denis															
148	GER...M-Louise															
149	BAU... Georges						+	+	75	50	25					
150	BAL... Gaston											30				
151	GRO... André											75				
152	TOU... Jean															
153	LE B...A-Marie															

N°	NOM	I . N . H .					P . A . S .					STREPTOMYCINE				
		0,2	0,5	1	5	10	0,1	0,5	1	2	5	1	5	10	20	50
154	HEM... Victor															
155	NES... Michel															
156	LUC...Zéphirin	10														
157	BOU... René															
158	GUEL...Louis															
159	MOL..; Mengual															
160	BEC...Fernande	10														
161	COI... Henri															
162	GOU... Narcisse															
163	SOK... Slimane															
164	LEU... Khira															
165	RIC... Germaine															
166	CHO... Pierre															
167	IBR... Ali															
168	LEF... William															
169	BRI... Maurice															
170	TAH... Tahar											3				
171	SIM... Gaston	5					1									
172	RIV... Gisèle															
173	ROS... Marie															
174	VIN... Eugène															
175	SGU... Sadah															
176	HOU... Louise															

N°	NOM	I . N . H .					P . A . S .					STREPTOMYCINE				
		0,2	0,5	1	5	10	0,1	0,5	1	2	5	1	5	10	20	50
177	DEG... Louise						50									
178	SUR... Blanche															
179	JOU... André															
180	VIN... Maxime															
181	FAV... Jean															
182	GOR... Elie															
183	BUI... Antoine															
184	FOR... André															
185	AUB... Henri	+														
186	HOG... René															
187	TER... Jules	20														
188	GUE... Tahar						10									
189	GOW... Jean															
190	RAH...Mohammed															
191	BAL... Jacques	+	75	40												
192	TAQ... Marcel	+										+				
193	DEN... Marcel						50									
194	BEL...Mohammed															
195	SOL...Venancio											50				
196	BAZ...Paraskevi															
197	HEK... Rabah															
198	GRE... Jeanne															
199	HER... Jean															
200	LAR... Claude	10														

N°	NOM	I . N . H .					P . A . S .					STREPTOMYCINE				
		0,2	0,5	1	5	10	0,1	0,5	1	2	5	1	5	10	20	50
201	POU... André															
202	BUR... Quirin															
203	MIG... Raymond						1					2	1	1		
204	MAO... Larbi	15														
205	PIO... Denise	+														
206	LEG... Jean															
207	GAR... Pierre															
208	NUS... Anne															
209	VIE... Pierre	+	+	+												
210	GOU... Jean															
211	DUR... André															
212	PAL...Jeannine															
213	NIE... Lucien															
214	NIQ...Françoise						50	35				+	+	+	+	+
215	LEL... Georges	50														
216	VEN...Marguerite															
217	MAN...Célestin															
218	BEL...Mohammed	5														
219	FEV... Jean															
220	NAG...Kalman	10					80									
221	AIT... Saïd											+				
222	SAI...Mohammed															
223	GRA... André															
224	GAR... Louis	+														

N°	NOM	I . N . H .					P . A . S .					STREPTOMYCINE				
		0,2	0,5	1	5	10	0,1	0,5	1	2	5	1	5	10	20	50
225	BRA...Mohammed	75										2	2	2	2	2
226	PEN...Camille															
227	ROU... Jean															
228	DJA... Lakdar															
229	DA S...Armando															
230	SAI... Bernard															
231	LOR... Jean															
232	PHI... René															
233	MAS... Régine															
234	AKR... Mouloud	90										25				
235	DEL... Henri	10														
236	BON... Charles															
237	TRE... Jacques															
238	SAN... Jean															
239	ROB...A-Madie															
240	LEF...Léontine															
241	LEP...Christian															
242	ASS... Gino											10				
243	BEN...Mohammed															
244	PAU... Jacques	10														
245	ROU... Georges	+	+	20												
246	EST...Alexandre															
247	MAC... Jacques						+	+	+							
248	MAR... Cléante	25														

N°	NOM	I . N . H .					P . A . S .					STREPTOMYCINE				
		0,2	0,5	1	5	10	0,1	0,5	1	2	5	1	5	10	20	50
249	BEL...Chaboune															
250	CHA... Rabah	6														
251	FER...Abdallah	2					5									
252	BLA... René															
253	BOC... Jean											20				
254	CAP... Jacques															
255	BEU...Jeanne															
256	AND...Josiane															
257	FLE...Guy	30														
258	Mar...Jacqueline															
259	DUF...J-Pierre	+	+	+	+											
260	COS... Albin															
261	JOR... Denise															
262	LOU...Maurice															
263	LAC...Georges															
264	PLU...Jeanne															
265	CHA...Mouloud															
266	LUL... Yvan															
267	COL... André															
268	LOF... Jean															
269	LAN...Philomène															
270	BER...Abdelkader															
271	DAR...Rémy															

N°	NOM	I . N . H .					P . A . S .					STREPTOMYCINE				
		0,2	0,5	1	5	10	0,1	0,5	1	2	5	1	5	10	20	50
272	HAD... Bachir															
273	FOR... Marie															
274	LES... Roger															
275	MAS...Marcellin	25														
276	BAR...Pauline															
277	SAR... Saada															
278	CHI... Ming															
279	DIE... Emile															
280	CHA... Léa	10					10									
281	PET...Marguerite											10				
282	ALL... Pierre						1					1				
283	BIG...Auguste	5														
284	GYA... Henri															
285	SIC... Robert															
286	RIG... Jean	+										10				
287	FOU... Joseph											50				
288	GUI...Alexandre															
289	ROU... Guy	20														
290	CAS...Valentine	30														
291	CAY... Serge	20					+									
292	DEP... Raymond															
293	MOR... Bernard															
294	SOR...Colette											50				

N°	NOM	I . N . H .					P . A . S .					STREPTOMYCINE				
		0,2	0,5	1	5	10	0,1	0,5	1	2	5	1	5	10	20	50
295	MAL... Gilbert															
296	LE B... M-J	5														
297	DEL... Léon															
298	FLA...Mauricette															
299	GON ..Octavie															
300	SOU... Louis															
301	DER... Omar	90	75	50												
302	JOU...Maurice															
303	MAD... Norbert	5					2									
304	ESP...Gonzalès															
305	BRO... Louis															
306	SER...Paquerette															
307	RIC...Evelyne															
308	MER... Martin															
309	BEN... Daniel															
310	GUI...Marcel															
311	LES...Monique	5														
312	AMA...Françoise															
313	TSI...Herkourios															
314	REN...Hélène															
315	MAR... Michèle															
316	RIN... Henri	10														
317	MEG...Mohammed	1														

N°	NOM	I . N . H .					P . A . S .					STREPTOMYCINE				
		0,2	0,5	1	5	10	0,1	0,5	1	2	5	1	5	10	20	50
318	ROC... Georges	15														
319	CAR... Denis															
320	LAM... Ginette						1									
321	CAR... Blanche															
322	DIA... Safflé															
323	YAI... Louis															
324	LER... Serge															
325	SAH...Mohammed											30				
326	OUR...Mohammed															
327	BEL... Hocine											50				
328	ROY... Paul															
329	BEN... Ali															
330	VIN...Christiane															
331	DID...Paulette															
332	AMA...Pauline															
333	LES... Jean															
334	COR...Jacqueline															
335	PLU... Monique															
336	FRA... Olga															
337	SCH... Pierre															
338	HAS... Beb Ayed	30														

N°	NOM	I . N . H .					P . A . S .					STREPTOMYCINE				
		0,2	0,5	1	5	10	0,1	0,5	1	2	5	1	5	10	20	50
339	SAR... Bernard	80					50									
340	BOU...Mohammed															
341	LEF...Béatrice															
342	THO...Claude															
343	MOU...André															
344	COM...Lorenzo															
345	FRA...Pierre															
346	MAS...Jacques															

Tableau I

POURCENTAGE DE SOUCHES D'EMBLEE RESISTANTES A 1 % d'I.N.H.

Années	Auteurs	Origine	Souches	
			étudiées	résistantes
1959	Enquête nation.	Japon	1094	15,8 %
1960	Le HIR	Maroc		12 %
1957	Enquête nation.	Japon	778	11,9 %
1958	IWASAKI	Japon	148	9,5 %
1958-1959	CANETTI	France	123	9 %
1957	Enquête nation.	France	130	3,8 %
1960	CHAVES	New-York	428	2,6 %
1961	BARIETY	Paris	146	1,3 %
1959-1961	BURGHARD	Strasbourg	275	0,7 %
1955-1956	MITCHISON	Grande-Bretagne		0,7 %
1960	OUDET	Strasbourg	187	3 %
1962	BARIETY	Paris	200	2,5 %

Tableau 2

POURCENTAGE DE SOUCHES D'EMBLEE RESISTANTES A 1 γ de P.A.S.

Années	Auteurs	Origines	Souches	
			étudiées	résistantes
1957	Enquête nation.	Autriche	29	14 %
1957	" "	Yougoslavie	28	7 %
1957	" "	Tchécoslovaquie	104	4 %
1957	" "	Etats-Unis	266	3 %
1957-1960	STEPHANOPOULOS	Grèce	230	2,6 %
1957	Enquête nation.	Grande-Bretagne	366	1,8 %
1957	" "	Canada	156	0,75 %
1957	" "	France	182	0,5 %
1957	" "	Allemagne	354	0,3 %
1957	" "	Belgique	68	0 %
1957	" "	Hollande	109	0 %
1958-1959	CANETTI	France	123	0 %
1961	BARIETY	Paris	146	0,6 %
1962	BARIETY	"	200	1 %
1960	OUDET	Strasbourg	187	de 1 à 2 %

Tableau 3

POURCENTAGE DE SOUCHES D'EMBLEE RESISTANTES A 10 γ DE STREPTOMYCINE

Années	Auteurs	Origine	Souches	
			étudiées	résistantes
1957	Enquête nation.	Canada	165	15 %
1957	" "	Yougoslavie	29	10 %
1958-1959	CANETTI	France	123	8 %
1959-1961	BURGHARD	Strasbourg	275	4,7 %
1957-1960	STEPHANOPOULOS	Grèce	188	3,7 %
1954-1960	BARBU	Roumanie	822	2,4 %
1955-1956	MITCHISON	Grande-Bretagne		2,3 %
1960	CHAVES	New-York	428	1,4 %
1960	OUDET	Strasbourg	187	7 %
1957	Enquête nation.	Allemagne	254	0,7 %
1957	" "	Roumanie	12	0 %
1961	BARIETY	Paris	146	0,6 %
1962	BARIETY	"	200	1 %

BIBLIOGRAPHIE
-:-

1 - AUGIER J.
Résultats et interprétations des cultures et des résistances en facteur des traitements reçus avant l'entrée en sanatorium
Rev. de la Tub. Mai-Juin 1961
25, 5-6, p 590-619

2 - BALDAMUS U. et PONICK U.
Zum probleme der Neuinfektion mit I.N.H. resitenten Tuberkelbakterien
Tuberkulosearzt, 1956, 10, p 534

3 - BARBU Z.
Contribution à l'étude de la résistance primaire du bacille tuberculeux vis à vis des tuberculostatiques
Communication au XVI° Congrès International de la Tuberculose, Toronto, Sept. 1961

4 - BARIETY M., BONNIOT R., BONNAUD G. et SAINT-PAUL M.
Etude de la résistance d'emblée des Bacilles de Koch aux bactériostatiques chez 146 malades nouvellement dépistés dans un centre de triage parisien

Rev. de Tub. et de Pneu., Tome 26, n° 4, 1962, p 397-416

5 - BEEK F.
Infection with drug resistant tubercle
Am. Rev. Tub. 1955, 72, p 151

6 - BENDA R., FRANCHEL F., ORINSTEIN E et Mlle DELAVILLE M.R.
A propos de la résistance des bacilles chez les tuberculeux pulmonaires non encore traités par les antibiotiques
Rev. de Tub. et de Pneu., tome 25, n° 4, 1961, p 430-433

7 - BENDA R., FRANCHEL F., ORINSTEIN E. et Mlle DELAVILLE M.R.
A propos de la résistance des bacilles chez les tuberculeux pulmonaires non encore traités par les antibiotiques
(2ème présentation)
Rev . de Tub. et de Pneu., 1962, à paraître

8 - BENDA R. et URQUIA D.A.
L'iso-résistance initiale et son évolution chez des sujets préalablement traités ou non par d'autres antibiotiques
Rev. Tub. 17, 6, p 690-696

9 - BENDA R. et URQUIA D.A.
Effet du lavage des bacilles tuberculeux sur l'iso-résistance initiale
Rev. de la Tub. tome 18, n° 9, 1954, p 921-923

10 - BURGHARD G., PATE H. et KUETGENS-GRUSSENMAYER N.
A propos de contaminations par germes résistants dans la primo-infection tuberculeuse de l'enfant
Communication au XVI° Congrès International de la Tuberculose
Toronto, Sept. 1961

11 - CANETTI G. et GROSSET J.
Teneur des souches sauvages de mycobacterium en mutants résistants à la streptomycine
Ann. Inst. Pasteur, 1961, 101, p 28-46

12 - CHAVES A.D., ROBINS A.B., ABELES H., PEIZER L.R., DANGLER G. et WIDELOCK D.
The prevalence of streptomycin and I.N.H. resistant strains of Myco-Tub. in patients with newly-discovered and untreated active pulmonary tuberculosis
Am. Rev. Tub. 1955, 72, p 143

13 - CHAVES A.D., DANGLER G., ABELES H., ROBINS A.B. et WIDELOCK D.
The prevalence of drug-resistant strains of mycobacterium tuberculosis isolated from untreated patients in New-York City during 1960
Am. Rev. Resp. dis, 1961, 5, p 647
Communication au XVI° Congrès International de la Tuberculose
Toronto, Sept. 1961

14 - CHAVES A.D., ROBINS A.B., ABELES H. , PEIZER L.R., DANGLER G. et WIDELOCK D.
Further observations on the prevalence streptomycin and I.N.H. resistant strains of Myco-Tub.

in patients with newly-discovered and untreated active pulmonary tuberculosis
Am. Rev. Tub. 1956, 74 p. 293

15 - COLETSOS P.J.
Méthode directe de la résistance du Mycobacterium Tuberculosis
Presse méd. 1951, 59, 82, p 1772 1774

16 - DEBRE, NOUFFLARD, BRISSEAUX et GERBEAUX
Tuberculose initiale de l'enfant due à des bacilles résistants à la streptomycine et à l'I.N.H.
Am. Rev. Tub. Resp. Dis. 1959, 3, p 326

17 - DUMOULIN, BRAHY et TEMMERMAN D. de
A propos de la contamination par B.K. résistants pour l'enfant
Rev. de la Tub. 1958, 22, p 223

18 - FOUQUET, HEIMANN, TEYSSIER, RIST, GRUMBACH et LIBERMANN
Méningite tuberculeuse à germes résistants d'emblée à l'I.N.H. et à la streptomycine
Rev. de la Tub. , 1958, 22, p 490

19 - FRAGA H.
La résistance d'emblée du bacille tuberculeux aux médicaments
Rapport au XVI° Congrès International de la Tuberculose
Toronto, Sept. 1961

20 - GERBEAUX J., NOUFFLARD, GUY-LOE H., ROUCHON M., LE LIRZIN M.
Primo-infection tuberculeuse de l'enfant à bacilles résistants au cours des années 1957-1960
Rev. Tub. et Pneu., 1962, 24, 4, p 434-468

21 - GROSSET J. et CANETTI G.
Différence de teneur des souches de Mycobacterium tuberculosis en variants résistants à la streptomycine selon la variété de streptomycine et le milieu de culture employés
Annales de l'Institut Pasteur, 1961, 101, p 234-251

22 - HOBBY G.L.
La résistance primitive aux médicaments aux Etats-Unis
Rapport au XVI° Congrès International de la Tuberculose, Toronto, Sept. 1961

23 - HORNUNGS S.
La résistance d'emblée aux médicaments antibacillaires en Pologne dans les années 1957-1960
Communication au XVI° Congrès International de la Tuberculose Toronto, Sept. 1961

24 - IWASAKI T.
Epidémiologie de la résistance primitive aux médicaments
Communication au XVI° Congrès International de la Tuberculose Toronto, Sept. 1961

25 - KAPLAN M., GRUMBACH R. et DOBROWSKI B.
Contrôle indirect de la contagiosité des tuberculeux pulmonaires traités à l'I.N.H. par l'étude des modes de contamination dans la tuberculose initiale de l'enfant
Presse méd. 1956, 64, p 1809

26 - KAPLAN M., GRUMBACH R. et DOBROWSKI B.
La résistance primaire des bacilles tuberculeux isolés chez l'enfant
Presse méd. 1962, 70, 54, p 2632-2634

27 - LANYL M.
Aspects cliniques de la résistance initiale des bacilles tuberculeux aux antibacillaires
Rapport au XVI° Congrès International de la Tuberculose
Toronto, Sept. 1961

28 - LE HIR
La résistance d'emblée du bacille tuberculeux aux médicaments
Communication au XVI° Congrès International de la Tuberculose
Toronto, Sept. 1961

29 - MEISSNER G.
Avant-propos concernant les méthodes utilisées pour la détermination de la résistance, la délimitation des frontières pour l'évaluation de la résistance et les vérifications nécessaires en vue de s'assurer de la présence d'une résistance primitive

Rapport au XVI° Congrès International de la Tuberculose
Toronto, Sept. 1961

30 - MEISSNER G.
Primo-infection par B.K. résistants à l'I.N.H. ou à la streptomycine. Caractéristiques biologiques de ces souches. Leur importance clinique et épidémiologique
Sem. Hôp. Paris (Path. Biol.)
1958, 34, p 699

31 - MEYER A. et MAGLOIRE
La résistance d'emblée du bacille tuberculeux aux médicaments. Les tuberculoses pulmonaires à bacilles isoniazido-résistants d'emblée dans un service hospitalier parisien
Communication au XVI° Congrès International de la Tuberculose
Toronto, Sept. 1961

32 - MEYER L. et DURAND M.
Fréquence croissante des souches résistantes à l'I.N.H. chez les malades arrivant en sanatorium.
Rev. de la Tub. , 1954, 18, p. 740

33 - MITCHINSON D.A.
La résistance primitive à l' égard des médicaments
Rapport au XVI° Congrès International de la Tuberculose
Toronto, Sept. 1961

34 - NOUFFLARD H., GERBEAUX M.J. et HEBERT-JOUAS J.
Observations relatives aux conta-

minations humaines par des souches de bacilles tuberculeux résistants à l'I.N.H.
Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris 1956, 72, p. 696

35 - OUDET, ROEGEL, BOHNER et Mlle SOMMER
Résistance d'emblée et résistance secondaire aux médicaments tuberculostatiques

36 - RIST N. et CROFTON J.
La résistance du bacille tuberculeux aux médicaments dans les hôpitaux et les sanas
Bull. int. de la tuberculose, mars 1960, 30, n° 1, p 1-47

37-STEPHANOPOULOS C. et PAPAGIANOTOU
Souches de mycobacterium tuberculosis isolées de malades tuberculeux n'ayant encore fait l'objet d'aucun traitement antibactérien et résistantes à la streptomycine, à l'I.N.H. et au P.A.S.
Communication au XVI° Congrès International de la Tuberculose, Toronto, Sept. 1961

38 - STEPHANOPOULOS C., PAPAGIANOTOU J. et RIGOPOULO H.
Etude sur la détermination de la sensibilité du B.K. aux antibiotiques. Souches isolées sur malades non soumis à un traitement préalable aux médicaments antituberculeux
Rev. de la Tub. , 1957, 21, p 1423

39 - TARNOSK C.E.
Chimio-résistance et risque d'infection. Deux cas de tuberculose pulmonaire avec résistance primitive
Acta Tub. Scand., 1955, 31, p.345

40 - THIBIER R., CANETTI G., LEPEUPLE A., GROSSET J. et VIVIEN J.N.
Tuberculoses pulmonaires à bacilles résistants chez des malades non encore traités
Rev. de la Tub., Juil.-Août 1960, 24, 78, p. 831-865

41 - THIBIER R., CANETTI G., LEPEUPLE A., GROSSET J. et VIVIEN J.N.
Tuberculose à bacilles résistants d'emblée en milieu universitaire pendant les années 1958-1960
Communication au XVI° Congrès International de la Tuberculose
Toronto, Sept. 1961

42 - VIALLIER J.
Les tuberculoses à bacilles résistants aux antibiotiques
Incidences médico-chirurgicales
Le poumon et le coeur, 1958, 14, p. 225

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-